

#2

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

EXPRESS MAIL NO. EL 818364263 US

Applicant : Yasushi KURAISHI and Takayuki MIYAMOTO  
Application No. : Not Yet Assigned  
Filed : Herewith  
Title : A METHOD OF TREATING PRURITUS AND A  
PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE  
METHOD

Grp./Div. : Not Yet Assigned  
Examiner : Not Yet Assigned

Docket No. : 45665/VGG/N74



LETTER FORWARDING CERTIFIED  
PRIORITY DOCUMENT

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Post Office Box 7068  
Pasadena, CA 91109-7068  
October 16, 2001

Commissioner:

Enclosed is a certified copy of Japanese patent Application No. 2001-044656, which was  
filed on February 21, 2001, the priority of which is claimed in the above-identified application.

Respectfully submitted,

CHRISTIE, PARKER & HALE, LLP

By

Vincent G. Gioia  
Reg. No. 19,959  
626/795-9900

VGG/vat

Enclosure: Certified copy of patent application

VAT IRV1048943.1\*-10/15/01 5:54 PM

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日  
Date of Application:

2001年 2月21日

出願番号  
Application Number:

特願2001-044656

出願人  
Applicant(s):

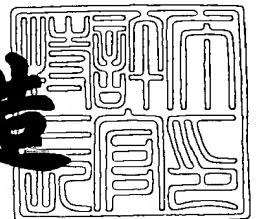
株式会社池田模範堂



2001年 8月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3068720

【書類名】 特許願

【整理番号】 Y1H1336

【提出日】 平成13年 2月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 富山県富山市杉谷 2 6 3 0 番地 富山医科薬科大学薬学部内

【氏名】 倉石 泰

【発明者】

【住所又は居所】 富山県中新川郡上市町神田 4 8 番地 株式会社 池田模範堂 研究所内

【氏名】 宮本 隆行

【特許出願人】

【識別番号】 000150028

【氏名又は名称】 株式会社 池田模範堂

【代理人】

【識別番号】 100059959

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 稔

【選任した代理人】

【識別番号】 100067013

【弁理士】

【氏名又は名称】 大塚 文昭

【選任した代理人】

【識別番号】 100082005

【弁理士】

【氏名又は名称】 熊倉 禎男

【選任した代理人】

【識別番号】 100065189

【弁理士】

【氏名又は名称】 宍戸 嘉一

【選任した代理人】

【識別番号】 100096194

【弁理士】

【氏名又は名称】 竹内 英人

【選任した代理人】

【識別番号】 100074228

【弁理士】

【氏名又は名称】 今城 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100084009

【弁理士】

【氏名又は名称】 小川 信夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100082821

【弁理士】

【氏名又は名称】 村社 厚夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100086771

【弁理士】

【氏名又は名称】 西島 孝喜

【選任した代理人】

【識別番号】 100084663

【弁理士】

【氏名又は名称】 箱田 篤

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008604

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 皮膚そう痒症治療薬

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一酸化窒素の生体内における作用を阻害し得る作用を有する物質を少なくとも1種類含むことを特徴とするそう痒治療剤。

【請求項2】 一酸化窒素の生体内における作用を阻害し得る作用を有する物質が生体内において一酸化窒素生合成を阻害する作用を有する物質である、請求項1に記載のそう痒治療剤。

【請求項3】 一酸化窒素生合成を阻害する作用を有する物質が、一酸化窒素生合成酵素の基質アナログである、請求項2に記載のそう痒治療剤。

【請求項4】 一酸化窒素生合成を阻害する作用を有する物質が、一酸化窒素生合成酵素の触媒活性を阻害する作用を有する物質である、請求項2に記載のそう痒治療剤。

【請求項5】 一酸化窒素の生体内における作用を阻害し得る作用を有する物質が生体内において一酸化窒素を消去する作用を有する物質である、請求項1に記載のそう痒治療剤。

【請求項6】 一酸化窒素生合成酵素の基質アナログが $N^{\omega}$ -ニトロ-L-アルギニンメチルエステル (L-NAME)、 $N^{\omega}$ -モノメチル-L-アルギニン (L-NMMA)、 $N^{\omega}$ -ニトロ-L-アルギニン、 $N^{\omega}$ -アリル-L-アルギニン、 $N^{\omega}$ -シクロプロピル-L-アルギニン、 $N^{\omega}$ -アミノ-L-アルギニン、 $N^{\omega}$ -ニトロ-L-アルギニン-p-ニトロアニリド、 $N^{\omega}$ ,  $N^{\omega}$ -ジメチルアルギニンからなる群より選ばれる、請求項3に記載のそう痒治療剤。

【請求項7】 一酸化窒素生合成酵素の触媒活性を阻害する作用を有する物質が、2-イミノピオチン、L-チオシトルリン、L-ホモチオシトルリン、S-メチル-L-チオシトルリン、S-エチル-L-チオシトルリン、S-メチルイソチオウレア、S-エチルイソチオウレア、S-イソプロピルイソチオウレア、S,S'-(1,3-フェニレンビス(1,2-エタンジイル))ビスイソチオウレア、2-アミノチアゾリン、2-アミノチアゾール、N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-アセタミジン、 $N^{\delta}$ -(4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)オルニチン、 $N^{\omega}$ -イミノエチル-L-オルニチン、L-N6-(1-イ

ミノエチル)-リシン、AR-R17477、HMN-1180、(2-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール、7-ニトロインダゾール、6-ニトロインダゾール、インダゾールからなる群より選ばれる、請求項4に記載のそう痒治療剤。

【請求項8】 生体内において一酸化窒素を消去する作用を有する物質が、カルボキシ-2-フェニル-4,4,5,5-テトラメチル-イミダゾリン-1-オキシル-3-オキシドまたはヘモグロビンである、請求項5に記載のそう痒治療剤。

【請求項9】 ヒスタミンH1受容体拮抗薬、局所麻酔剤または抗炎症剤を更に含む、請求項1～6のいずれか1項に記載のそう痒治療剤。

# 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

### 【発明の属する技術分野】

本発明は、老人性乾皮症や腎不全、肝障害等による乾燥肌に起因する痒みなど、皮膚のバリアー機能低下を特徴とする皮膚疾患におけるそう痒を治療するためのそう痒治療剤である。特に、本発明はヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬等の従来の鎮痒薬が著効を示さない痒みの治療法に関連するものである。

## 【0002】

### 【従来の技術】

乾燥肌は、角質バリアー機能の低下に伴い経表皮水分喪失が上昇し、角質含水量低下した状態の総称である。その原因は、老人性乾皮症のような皮膚の老化（*Journal of Clinical Investigation*, 第95(5)巻:2281-2290頁, 1995年）や、慢性腎不全（*Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 第9(9)巻:1302-1304頁, 1994年）、胆汁鬱滞性肝障害のような内的要因の他に、健常人においても冬季にしばしば認められるように、異常に乾燥した外的環境や過剰な入浴や溶剤の使用による皮脂膜の脱脂等の物理的・科学的要因によっても生じることが知られている。このような皮膚バリアー機能が低下した患者が高い比率で訴える自覚症状の一つに全身性あるいは局所性の掻痒感が挙げられ、著しい不快感を与えるとともに、掻破行動に伴うバリアー機能の破壊が更なる皮膚症状の増悪を来たすことが問題視されている。

## 【0003】

一方、生体内における一酸化窒素 (NO) は、非常に不安定なフリーラジカル分子であり、生体内における半減期は約数秒といわれている。また、その生合成は、必須アミノ酸であるL-アルギニンを基質とし、一酸化窒素合成酵素 (NOS) によって行われる。したがって、NOによる生理作用を阻害する手段としては、NOSの基質アナログであるL-アルギニンのグアニジド基にメチル基、アミノ基、ニトロ基等が結合して得られるL型誘導体、例えばN<sup>ω</sup>-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル (L-NAME) 等のL-アルギニン類似化合物やNOS活性の特異的阻害剤であるS-メチルイソチオウレア等によるNOSの阻害や、フリーラジカルと結合して速やかに消去するカルボキシ-PTIOやヘモグロビン等の薬剤使用などが知られている。

## 【0004】

NOは、当初は血管内皮由来の平滑筋弛緩作用を有するガス状メディエーターとして発見され、その後、炎症に伴って単核球等の炎症性白血球より放出されるアポトーシス誘導因子あるいは生体内情報伝達物質として機能していることが明らかとなっている。またNOSには構造型と誘導型があることが知られている。皮膚においても、アトピー性皮膚炎等の炎症性皮膚疾患における皮疹部や、紫外線照射による皮膚の組織傷害部位においてNOSが誘導されることが見出されている。さらに、脳神経系においてもその存在が明らかとなり、神経伝達物質としても機能していることが知られている。

## 【0005】

生体内においてNOの作用を阻害することは種々の炎症性疾患に対して治療効果を発揮することが推定される。これは、炎症性皮膚疾患についても同様であり、例えば、アトピー性皮膚炎類似の皮膚炎症を発症するモデルマウスであるNCマウスにおいて皮疹部表皮におけるNOSの発現が確認され、その阻害剤であるL-NAMEを投与することにより掻破行動が抑制されることが報告されている (日本薬理学雑誌、第114(追補1)巻:17-21頁, 1999年)。さらに、臨床の場合においても、アトピー性皮膚炎患者の掻痒治療を目的として上記阻害剤であるL-NAMEを外用する療法を試験的に実施した例も報告されている (International Journal of Dermatology、第34(4)巻:294-295頁, 1995年)。ところが、上記の治療効果がNOによる炎症性の皮膚病変を抑制することによるものなのか、あるいは、NOによる生体内



情報伝達能を低下させることによる、痒みに特異的な抑制効果なのかは、いまだ不明瞭である。したがって、上記薬剤が他の原因による掻痒の治療に積極的に用いられるには至っていない。

#### 【0006】

従来、前記皮膚疾患による掻痒の発症機構は、バリアー機能の低下によって皮膚内に容易に侵入した刺激物質やアレルゲンが皮内肥満細胞の脱顆粒を起こすことによると考えられていた。しかし、前記の如き角質バリアー機能低下によって起こる皮膚疾患に伴う掻痒では皮内肥満細胞の脱顆粒に伴う紅斑や膨疹等の皮膚反応が観察されず、詳細な発症機構は未だ解明されていない。実際、前記皮膚疾患による掻痒は、皮内肥満細胞の脱顆粒によって起こる掻痒に対し繁用されるヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬で遮断されないことが多く、オピオイド拮抗薬等を試験的に治療に用いて有効であったという報告がなされている (Annals of Internal Medicine, 第123(3)巻:161-167頁, 1995年) ものの、未だ有効な治療法は確立していないのが現状であった。

#### 【0007】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは試験小動物における前記皮膚疾患類似の皮膚症状に起因する非炎症性のそう痒を起こす実験方法を開発し、この実験方法によるモデル動物に対し有効な物質の探査研究を行った結果、本発明に至った。

従って、本発明の目的は、皮膚バリアー機能低下によるそう痒症のような、皮膚炎症を伴わない掻痒に対する新たな治療薬を提供することにある。

#### 【0008】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明はNOの生合成阻害作用、またはNO消去作用等の、生体内における一酸化窒素の作用を阻害し得る作用を有する物質を有効成分として少なくとも1種類含む、そう痒治療剤である。より具体的には、本発明は以下の(i)または(ii)の作用を有する物質を有効成分として少なくとも1種類含むそう痒治療剤である。

(i) 生体内において一酸化窒素生合成を阻害する作用。

(ii) 生体内において一酸化窒素と結合することにより一酸化窒素を消失させる

作用。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明のそう痒治療剤に含まれる有効成分としては、NO合成酵素の基質でありNO生合成の原料となるアミノ酸L-アルギニンアナログ、例えばL-アルギニンの Guanidyl 基にメチル基、アリル基、シクロアリル基、アミノ基、ニトロ基等を有するL型誘導体、特に、 $N^{\omega}$ -ニトロ-L-アルギニンメチルエステル (L-NAME) や、 $N^{\omega}$ -モノメチル-L-アルギニン (L-NMMA)、 $N^{\omega}$ -ニトロ-L-アルギニン、 $N^{\omega}$ -アリル-L-アルギニン、 $N^{\omega}$ -シクロプロピル-L-アルギニン、 $N^{\omega}$ -アミノ-L-アルギニン、 $N^{\omega}$ -ニトロ-L-アルギニン-p-ニトロアニリド、 $N^{\omega}$ ,  $N^{\omega}$ -ジメチルアルギニン等が挙げられる。これらの物質は、NOSの触媒活性を阻害するものではないが、これらの物質からはNOが生成されないので、結果としてNOSによるNOの生合成を阻害することができる。

【0010】

あるいは、本発明のそう痒治療剤は有効成分として、NO合成酵素の活性を阻害する作用を有する物質、例えば、2-イミノビオチン、L-チオシトルリン、L-ホモチオシトルリン、S-メチル-L-チオシトルリン、S-エチル-L-チオシトルリン、S-メチルイソチオウレア、S-エチルイソチオウレア、S-イソプロピルイソチオウレア、S,S'-(1,3-フェニレンビス(1,2-エタンジイル))ビスイソチオウレア、2-アミノチアゾリン、2-アミノチアゾール、N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-アセタミジン、 $N^{\delta}$ -(4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)オルニチン、 $N^{\omega}$ -イミノエチル-L-オルニチン、L-N6-(1-イミノエチル)-リシン、AR-R17477、HMN-1180、(2-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール、7-ニトロインダゾール、6-ニトロインダゾール、インダゾールを含んでいてもよい。これらの物質もまた、NOSによるNOの生合成を阻害することができる。

【0011】

更に、本発明のそう痒治療剤はNOと結合することにより速やかに消去する物質、例えばカルボキシ-2-フェニル-4,4,5,5-テトラメチル-イミダゾリン-1-オキシド-3-オキシド (カルボキシ-PTIO) やヘモグロビン等を有効成分として含んでい

てもよい。このような物質は生体内において合成されたNOを、その生理作用を示す前に消去させることでそう痒治療における有効性を発揮することができる。

本発明の医薬組成物は、有効成分として上述した物質を少なくとも1種類含み、2種類以上含んでいてもよい。2種類以上の上述の物質を含む場合、それらは作用機序および／または作用点が同一でも互いに異なってもよい。

#### 【0012】

本発明のそう痒治療剤の投与経路は、注射、経口投与等の全身性投与、あるいは局所皮下注射、外用等の局所投与が挙げられるが、好ましくは外用等により掻痒発症部位に対し局所的に投与される。また、本発明による鎮痒外用製剤は、好ましくは上記有効成分を0.001～30質量%の範囲で含有し、0.01～20質量%の範囲が特に好ましい。

本発明による経口そう痒治療剤の剤形としては、経口投与製剤であればいずれの剤形でも使用でき、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、カプセル剤等が挙げられる。これらの剤形は、その剤形に応じて通常の賦形剤を用い、適当な添加剤を加えることが出来る。本発明による外用そう痒治療剤の剤形としては、外用剤であればいずれの剤形でも使用でき、例えば、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、液剤、貼付剤、硬膏剤、パップ剤、エアゾール剤、リニメント剤等が挙げられる。これらの剤形は、その剤形に応じて通常の基剤を用い、適当な添加剤を加えることが出来る。例えば、液剤ではアラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等の懸濁化剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート類、ソルビタンモノ脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類等の乳化剤等が用いられる。

#### 【0013】

軟膏剤としては、油脂性基剤、水溶性基剤、乳剤性基剤又はゲル基剤のいずれでもよい。ここで油脂性基剤としては、黄色ワセリン、白色ワセリン、パラフィン、流動パラフィン、プラスチックベース、シリコーン等の鉱物性基剤、植物油、豚脂、牛脂、ロウ等の動植物性基剤が挙げられる。また、乳剤性基剤としては、種々の油剤と界面活性剤と水とで構成されるクリーム剤が挙げられる。水溶性基剤

としては、ポリエチレングリコールを主基剤とするものが挙げられる。また、ゲル基剤としては、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガムなどの水溶性高分子等が挙げられる。

## 【 0 0 1 4 】

本発明による外用そう痒治療剤は、有効成分の溶解、使用感等の改善を目的として、ベンジルアルコール、クロタミトン、脂肪酸ポリエチレングリコールエステル、グリコール類（プロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコールなど）等を配合してもよい。

また、前記の通りN0は、痒みの直接的な原因ではなく増強因子であることが推定されることから、本発明によるそう痒治療剤は、他の鎮痒薬成分との併用、あるいは複合した処方としてもよい。他の鎮痒薬成分としては、例えばジフェンヒドラミン、クロルフェニラミンなどのヒスタミンH1受容体拮抗薬、プロカイン、リドカイン、ジブカインなどの局所麻酔薬、クロタミトン等の非特異的鎮痒薬、副腎皮質ホルモン剤やアセチルサリチル酸、インドメタシン、ジクロフェナク、ブフェキサマク、イブプロフェンピコノール等の抗炎症薬等が挙げられる。

また、本発明による外用そう痒治療剤は、角質バリア機能を補う保湿剤として尿素、グリセリン、乳酸ナトリウム、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、アミノ酸、ヒアルロン酸ナトリウム、ヘパリン類似物質、 $\gamma$ -オリザノール、セラミド、スクワレン等との複合処方としてもよい。

本発明によるそう痒治療剤は、乾皮症等の皮膚バリアー機能低下による皮膚の乾燥を主たる原因とするそう痒症に適用され、好ましくは、皮疹等の炎症性皮膚症状を有さない、例えば老人性皮膚そう痒症等や胆汁鬱滞性そう痒症等の乾燥に伴うかゆみに適用される。また、炎症性の皮疹を伴う皮膚疾患に対しては、上記の如く他の鎮痒薬剤の併用あるいは複合処方により適用されることが望ましい。

## 【 0 0 1 5 】

本発明によるそう痒治療剤は、乾皮症等の皮膚バリアー機能低下による皮膚の乾燥を主たる原因とするそう痒症に適用され、好ましくは、皮疹等の炎症性皮膚症状を有さない、例えば老人性皮膚そう痒症等や胆汁鬱滞性そう痒症等の乾燥に伴うかゆみに適用される。また、炎症性の皮疹を伴う皮膚疾患に対しては、上記

の如く他の鎮痒薬剤の併用あるいは複合処方により適用されることが望ましい。

本発明によるそう痒治療剤の効能の評価は、本発明者らによって開発された方法によって得られる試験小動物、例えば皮膚バリアー破壊マウスを使用して行なうことができる。そのような試験小動物は例えば以下のように作製することができる。

#### 【0016】

試験小動物の無毛皮膚に対し、有機溶媒による脱脂処理に加え水処理を付加することにより、炎症を伴わないバリアー機能破壊による皮膚病変を作成することができる。上記処理に用いる有機溶媒は、それ自体が皮膚に対する腐食性の強いものを除いて特に限定されないが、アルコール類、ケトン類、エーテル類、エステル類、特に脂肪族炭化水素、DMSOが好ましく、アセトンまたはアセトンとエーテル類の混液がより好ましく、アセトン：ジエチルエーテルの1：1混液が特に好ましい。

上記処理において有機溶媒および水の適用は、いずれも脱脂綿等に含まれる形で被覆し、その後余分の溶媒または水を除去するため払拭する、あるいは滴下する等の方法により行なってよい、好ましくは脱脂綿に含まれる形で被覆およびそれに続く払拭にて行なう。また、上記各処理の適用時間は厳密に制限されるものではないが、一般には数秒間以上であり、約数秒間～数分間が好ましい。水処理は30秒以上であれば良いが、約30秒間～数分間が好ましい。この処理は、少なくとも皮膚の角質層が白っぽく粉をふくような状態になるまで、言い換えれば、皮膚に皺の形成や鱗屑が観察されるまで繰り返す。

#### 【0017】

上記の処理において、有機溶媒、およびそれに続く水処理の各処理間の間隔は、バリアー機能が完全に回復するよりも短く、なおかつ皮膚に対する炎症性の刺激を来さない頻度で、少なくとも鱗屑等の乾燥に伴う皮膚症状が認められるまでの期間連続して行われることが望ましい。例えば、使用する小動物の種類によって変動し得るが、一般には、1日あたり1回～3回程度の頻度で、数日間にわたり連日繰り返し、少なくとも3日間連続して行なうのが好ましい。

バリアー機能破壊による皮膚症状発症の確認は、目視による外観の観察、角質

水分量および経表皮水分喪失量測定等の方法により行うことができ、2種類以上の方法を併用して確認することが好ましい。例えば、角質水分量は電気伝導度測定、静電容量測定、FT-IR法による水分量測定等の手法を用い、経表皮水分喪失量は電氣的計測機器等の使用により搔破行動に影響せぬよう非侵襲的に測定することができる。経表皮水分喪失量は、バリアー破壊処理の翌日においても無処置動物と比較して上昇している状態が維持されていることが望ましく、少なくとも2倍以上であることが好ましい。また、角質水分量は、バリアー破壊処理の翌日において、無処置動物と比較して減少した状態が維持されていることが望ましく、静電容量による測定値であれば1/2以下であることが好ましい。

## 【0018】

このようにして作製した試験小動物のバリアーが破壊された皮膚部位に本発明のそう痒治療剤を上記した製剤形および用量で塗布し、皮膚状態の変化や搔破行動回数の減少を指標とすることにより、本発明のそう痒治療剤の効果を評価することができる。搔破行動の計測は、直接目視によってもよいが、無人環境下にて記録・観察することが好ましい。例えば、行動の記録には上方向が開放あるいは透明なケージを使用し、上方向からのビデオカメラ等を使用した記録、観察を行うことが望ましい。より具体的には、搔破行動は、例えば小動物が後肢を搔破開始のために上げてから下ろすまでの一連の動作を1回として計測することができる。この場合、上記の搔破行動計測は後肢による前記バリアー機能破壊処理部位およびその近傍に対する搔破行動回数を計測することによって行ない、1匹当たり30分間～150分間程度の計測を行なうのが好ましい。また、4匹～12匹の小動物について計測し、統計的処理を行なうことが好ましい。

## 【0019】

対照群としては、例えば薬物の投与を行なわない動物を使用することができ、比較群としては、例えば皮内肥満細胞の脱顆粒によって生じる搔痒に使用されるヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬投与動物を使用することができる。

このような方法で計測した結果、例えば、搔破行動回数が有意水準5%で統計的に有意に減少したと判断される場合に試験対象のそう痒治療剤の抑制効果が確認される。また、皮膚外観所見においては鱗屑等の形成の阻止あるいは消失を指

標とし、異常所見を全く認めない場合には著効を示したとみなすこともできる。更に、角質水分量に関して、バリアー破壊処理による水分量低下からの阻止あるいは回復の度合いを指標とし、投与終了後の測定値がバリアー破壊処理未実施の動物と同程度であった場合に著効を示したとみなすこともできる。これらの計測結果及び所見を組み合わせて評価することがより好ましい。

## 【 0 0 2 0 】

## 【実施例】

本発明による抗搔痒薬について、実験小動物による搔痒モデルに対する抑制能を実施例によって以下に具体的に説明する。

## 【 0 0 2 1 】

## (実施例1)

雄性ICR系マウス吻側背部の4 cm<sup>2</sup> (2×2 cm) を剃毛し、剃毛4日後よりアセトン・ジエチルエーテル1:1混液を浸した2 cm四方の脱脂綿を15秒間適用、払拭し、続いて蒸留水を浸した脱脂綿を30秒間適用した。上記の方法による皮膚バリアー機能破壊処理を1日2回、8時間以上の間隔で5日間実施した。5日間の上記皮膚バリアー機能破壊処理完了翌日に、マウスを内部が4区画されたアクリル製ケージ (26×18×33 cm、一区画13×9×33 cm) の各区画に1匹ずつ個別に入れ、無人環境下で45分間馴化した後、被検薬物であるN<sup>ω</sup>-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル (L-NAME) あるいは比較対照物質であるL-NAMEの不活性型光学異性体N<sup>ω</sup>-ニトロ-D-アルギニンメチルエステル (D-NAME) の生理食塩水溶液を 10mg/kgの用量で、あるいは溶媒である生理食塩水をバリアー破壊処理部位局所に皮下投与し、さらに15分間馴化した後に、マウスの行動を8mmビデオカメラにて一画面に4区画が収まるよう上方より2時間撮影、記録した。行動の観察は、ビデオテープの再生により行い、2時間に発生した後肢による上記剃毛部位に爪先の達する搔破行動回数を目視により計測した。なお、上記搔破行動は、マウスが後肢を搔破開始のために上げてから降ろすまでの一連の動作を1回として計測した。薬剤による搔破行動の抑制能は、対照群の搔破行動回数の平均値を100%とした相対的搔破行動回数を指標とした。

## 【 0 0 2 2 】

上記試験の結果、L-NAME投与群における搔破行動回数は生理食塩水を投与した対照群と比較して $27.9 \pm 6.4\%$ まで減少し、対照群との差は統計的に有意であった。一方、D-NAME投与群の搔破行動回数は対照群と比較して $90.9 \pm 15.2\%$ であり、対照群との間に有意差は認められなかった。また、L-NAME投与群とD-NAME投与群の差は統計的に有意であった。

従って、L-NAMEによる搔き動作の抑制作用は、同量のD-NAMEの皮下投与では抑制されないマウスの搔き動作がL-NAMEによってのみ抑制されたことから、NOの合成阻害によるものと考えられる。

### 【 0 0 2 3 】

#### (実施例 2)

実施例1と同様の供試動物を用い、5日目のバリアー機能破壊処理終了翌日に、実施例1と同様の方法でマウスの搔破行動を120分間撮影、記録した。行動の観察および搔破行動回数の計測は実施例1と同様にして行った。搔破行動撮影開始60分前、すなわち馴化開始直前に被検薬物である $N^{\omega}$ -ニトロ-L-アルギニンメチルエステル (L-NAME) あるいは比較対照物質であるL-NAMEの不活性型光学異性体 $N^{\omega}$ -ニトロ-D-アルギニンメチルエステル (D-NAME) の50%エタノール溶液を、あるいは溶媒である50%エタノールをバリアー破壊処理部位局所に $50 \mu\text{L}$ 塗布した。薬剤による搔破行動の抑制能は溶媒を塗布した対照群の搔破行動回数の平均値を100%した相対的搔破行動回数を指標とした。

### 【 0 0 2 4 】

上記試験の結果、L-NAME塗布群における搔破行動回数は溶媒を塗布した対照群と比較して $47.4 \pm 17.8\%$ まで減少し、群間の差は統計的に有意であった。一方、D-NAME塗布群の搔破行動回数は、対照群と比較して $134.8 \pm 24.7\%$ であり、対照群との間に有意差は認められなかった。また、L-NAME塗布群とD-NAME塗布群の差は統計的に有意であった。

従って、L-NAME塗布による搔き動作の抑制作用は同濃度のD-NAME塗布では抑制されずL-NAMEによってのみ抑制されたことから、実施例1同様にNOの合成阻害によるものと考えられ、しかも皮膚症状発症部位局所への塗布で有効であったことから、その作用部位は皮膚局所であると考えられる。すなわち、皮膚局所におけ



るN0の産生抑制が掻痒の抑制に有効であると考えられる。

【 0 0 2 5 】

(実施例 3)

下記組成の外用液基剤を用い、これにN<sup>ω</sup>-ニトロ-L-アルギニンメチルエステルを5.0質量%となるように混合攪拌して、外用液剤とした。

外用液基剤

エチルアルコール	50質量%
精製水	全量
	100質量%

【 0 0 2 6 】

(実施例 4)

下記組成の軟膏基剤を用い、これに塩酸ジフェンヒドラミン及びS-メチルイソチオウレアをそれぞれ1.0質量%となるように混合攪拌してジフェンヒドラミン及びS-メチルイソチオウレアをそれぞれ1.0質量%含有する軟膏を調製した。

軟膏基剤

白色ワセリン	25.0質量%
ステアリルアルコール	20.0質量%
プロピレングリコール	12.0質量%
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4.0質量%
モノステアリン酸グリセリン	1.0質量%
パラオキシ安息香酸メチル	0.1質量%
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1質量%
精製水	全量
	100質量%

【 0 0 2 7 】

(実施例 5)

下記組成の軟膏基剤を用い、これにカルボキシ-PTIO及び尿素をそれぞれ2.0質量%及び10.0質量%となるように混合攪拌してカルボキシ-PTIO及び尿素をそれぞれ2.0質量%及び10.0質量%含有する軟膏を調製した。

## 軟膏基剤

カルボキシビニルポリマー	1.0質量%
ベンジルアルコール	0.5質量%
オクチルドデカノール	5.0質量%
ポリエチレングリコール脂肪酸エステル	0.5質量%
ジイソプロパノールアミン	0.7質量%
エデト酸塩	0.01質量%
精製水	全量 100質量%

## 【発明の効果】

本発明により、アレルギー性炎症を伴わない、角質バリア機能低下に起因する皮膚の乾燥を伴うそう痒症に対する有効な治療薬が提供される。特に、本発明により、従来より鎮痒薬として汎用されていたヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬が無効であるようなそう痒症に対する有効な治療薬が提供され、これにより老人性乾皮症や慢性腎不全における掻痒の治療が可能となる。したがって、本発明は、これら疾患の患者における生活の質的向上、あるいは苦痛の軽減に寄与することが期待される。

## 【図面の簡単な説明】

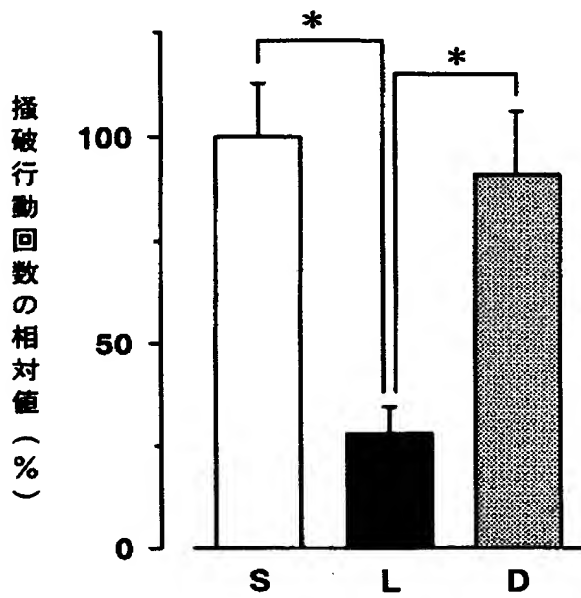
【図1】 アセトン・ジエチルエーテル混液および蒸留水処理を1日2回の頻度で5日間実施したマウスに対し、L-NAMEあるいはD-NAMEを掻破行動観察開始15分前に1mg/kgの用量で皮下投与した際の掻破行動回数を計測した成績を示した図である。8例のマウスの2時間における掻破行動回数を対照群を100%とした相対値の平均値±標準誤差として示した。Sは生理食塩水を投与した対照群、LはL-NAME投与群、DはD-NAME投与群を示す。図中\*は、群間の差が統計的に有意である（ $p < 0.05$ ）ことを示す。

【図2】 アセトン・ジエチルエーテル混液および蒸留水処理を1日2回の頻度で5日間実施したマウスに対し、L-NAMEあるいはD-NAMEの5%溶液を掻破行動観察開始1時間前に50 $\mu$ L塗布した際の掻破行動回数を計測した成績を示した図であ

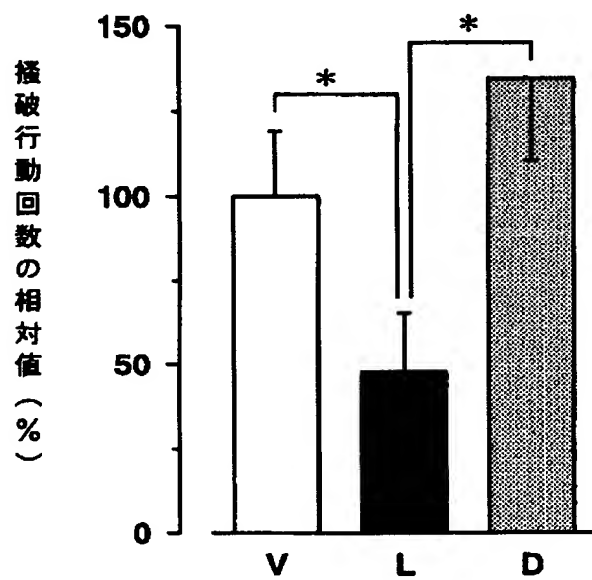
る。8例のマウスの2時間における搔破行動回数を対照群を100%とした相対値の平均値±標準誤差を示した。Vは溶媒を塗布した対照群、LはL-NAME塗布群、DはD-N-NAME塗布群を示す。図中\*は、群間の差が統計的に有意である ( $p < 0.05$ ) ことを示す。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【解決課題】 皮膚バリアー機能低下によるそう痒症のような、皮膚炎症を伴わない掻痒に対する新たな治療薬を提供すること

【解決手段】 以下の(i)または(ii)の作用を有する物質を有効成分として少なくとも1種類含むそう痒治療剤。

(i)生体内において一酸化窒素合成を阻害する作用。

(ii) 生体内において一酸化窒素と結合することにより一酸化窒素を消失させる作用。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000150028]

1. 変更年月日	1990年 8月14日
[変更理由]	新規登録
住 所	富山県中新川郡上市町横法音寺24番地
氏 名	株式会社池田模範堂